

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

54

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel SAUZIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 mai 1912, à l'Île Maurice

Présentée et soutenue publiquement le 18 MARS 1942 19

A PROPOS D'UN CAS
D'AGRANULOCYTOSE
PAR
SULFAMIDOTHÉRAPIE

Président : M. ABRAMI, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **SAUZIER.**

Prénom : **Marcel.**

(éventuellement) :

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

SAUZIER (Marcel). — A propos d'un cas d'agranulocytose par sulfamidothérapie. — *Paris, Librairie Amédée Legrand et Jean Bertrand, 1942, in-8° r., 72 pages.*

(Thèse Méd. (Etat), Paris, 1942, (n°))

SAUZIER (Marcel). — A propos d'un cas d'agranulocytose par sulfamidothérapie. — *Paris, Librairie Amédée Legrand et Jean Bertrand, 1942, in-8° r., 72 pages.*

(Thèse Méd. (Etat), Paris, 1942, (n°))

SAUZIER (Marcel). — A propos d'un cas d'agranulocytose par sulfamidothérapie. — *Paris, Librairie Amédée Legrand et Jean Bertrand, 1942, in-8° r., 72 pages.*

(Thèse Méd. (Etat), Paris, 1942, (n°))

SAUZIER (Marcel). — A propos d'un cas d'agranulocytose par sulfamidothérapie. — *Paris, Librairie Amédée Legrand et Jean Bertrand, 1942, in-8° r., 72 pages.*

(Thèse Méd. (Etat), Paris, 1942, (n°))

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel SAUZIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 mai 1912, à l'Île Maurice

Présentée et soutenue publiquement le 19

A PROPOS D'UN CAS
D'AGRANULOCYTOSE
PAR
SULFAMIDOTHÉRAPIE

Président : M. ABRAMI, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1942

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 GASTINEL
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 N...

Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

QUENU
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 DUVOIR
 LEVY-VALENSI.
 Henri BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.
 FIESSINGER.
 HARVIER.
 P. VALLERY-RADOT.
 CATHALA
 Robert DEBRE.

Clinique médicale
 Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

LAIGNEL-LAVASTINE
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CADENAT.
 GOSSET.
 LENORMANT.
 MONDOR.
 VELTER.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 LEVY-SOLAL.
 PORTES
 MOCQUOT.
 LEVEUF
 LOEPER.
 LEMAITRE.
 BROCA
 M. VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 DONZELOT.
 Clovis VINCENT.

Clinique chirurgicale
 Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique
 Clinique d'accouchements
 Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique
 Clinique de cardiologie
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance médico-sociale

N...
 DOGNON.
 GIROUD.
 HAZARD.
 JAYLE.
 JOANNON.
 OLIVIER.
 VERNE.

Professeurs sans chaire



MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.
GUENIOT Obstétrique.
HEITZ-BOYER Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN .. Anat. Pathol.

MM.
LE LORIER ... Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
PIEDELIEVRE. Méd. lég.
VAUDESCAL ... Obstétrique.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT..... Physiologie.
GUENIOT Obstétrique.
HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
HUTZENIN .. Anat. Pathol.

LE LORIER ... Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
PIEDELIEVRE. Méd. lég.
VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET
BRULE		GATELLIER ...
CHABROL		de GAUDART
CHEVALLIER ..		d'ALLAINES..
LAROCHE (G.)..		MOULONGUET..
LIAN		MOURE
MOREAU		
SEZARY		

Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
DECHAUME	Stomatologie.
N.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation,

A MON PERE ET A MA MERE

A MON FRERE ET A MA BELLE-SŒUR

A MES TANTES,

Mesdemoiselles DARUTY DE GRANDPRÉ

A MON ONCLE,

Le Docteur Henri SAUZIER

(Ile Maurice)

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur ABRAMI,

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage très respectueux de toute ma gratitude pour l'enseignement toujours si profitable que j'ai reçu de lui dans son service.

A MON MAITRE,

Monsieur le Docteur MILHIT,

Médecin de l'Hôpital Bretonneau,
Officier de la Légion d'Honneur,

*qui a bien voulu m'accepter dans
son service et m'a permis d'y trouver
les sujets d'observation de cette thèse.*

*De son enseignement si clair et si
précis, de l'accueil si bienveillant qu'il
m'a réservé, des conseils et de la con-
fiance qu'il a bien voulu me prodiguer,
je tiens à lui exprimer ici mon respec-
tueux et très profond remerciement.*

A Monsieur le Docteur FOUQUET,

Médecin de la Consultation de l'Hôpital Bretonneau,

qui, par les conseils qu'il a bien voulu me donner, a été pour moi un guide d'une extrême bienveillance.

Qu'il reçoive ici l'expression de ma réelle reconnaissance.

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur agrégé AMELINE,
Chirurgien de l'Hospice d'Ivry,

qui, depuis le début de mes études, n'a cessé de me prodiguer ses conseils amicaux et, par tout l'intérêt qu'il m'a toujours témoigné, m'a été d'une aide très appréciable.

Qu'il veuille bien trouver ici un faible témoignage de toute ma reconnaissance,

A Monsieur le Professeur agrégé BARIETY

A Monsieur le Docteur DEROT,

Médecin des Hôpitaux.

A MES AMIS :

Les Docteurs Jean ROUX, Michel ROUX,
Maurice DUFOUR, DEGAS, LEULIER, MICHAUD,
MARMIER, DESCUBES..

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage :

Monsieur le Professeur SERGENT.
Monsieur le Professeur GOSSET.
Monsieur le Professeur TROISIER.

Externat :

Monsieur le Professeur agrégé BASSET.
Monsieur le Docteur KINDBERG.
Monsieur le Professeur ABRAMI.
Monsieur le Professeur PASTEUR-VALLERY-RADOT
Monsieur le Professeur agrégé SEZARY.
Monsieur le Docteur DESNOYERS.
Monsieur le Docteur MILHIT.
Monsieur le Docteur DEGOS.
Monsieur le Docteur LALLEMANT.

INTRODUCTION

SCHULTZ, en 1922, eut le grand mérite d'inaugurer l'étude d'un nouveau et fort important chapitre de l'hématologie pathologique, en individualisant une affection sanguine particulière : l'agranulocytose. Il s'agissait d'un état d'allure infectieux, de haute gravité, évoluant le plus souvent vers une terminaison fatale, rapide, accompagné généralement de lésions ulcéro-nécrotiques prédominant sur la muqueuse bucco-pharyngée, et caractérisé essentiellement par des altérations sanguines et médullaires consistant en une disparition quasi totale des éléments blancs de la série granuleuse.

Dès lors, la question d'agranulocytose connut une rare fortune dont témoignent les très nombreux et très importants travaux publiés ces dernières années.

En 1928, AUBERTIN et Robert LÉVY mirent en valeur la notion de syndromes agranulocytaires s'apparentant à la maladie de SCHULTZ par ses symptômes essentiels et notamment par l'évidence hématologique et anatomique de la carence du système granulocytaire, mais s'en écartant par la constatation d'une étiologie précise infectieuse ou toxique.

En effet, toute une série de substances toxiques et médicamenteuses ont fourni récemment un énorme contingent d'agranulocytoses et il apparaît que la liste s'accroît au détriment des faits d'agranulocytoses primitives qui restent très clairsemés.

Nous nous contenterons de citer ici le benzol, les arsenicaux penta et trivalents, les sels de bismuth, l'or, le pyramidon, le dinitrophénol; nous reviendrons plus en détail, au cours de ce travail, sur ces différentes substances; nous insisterons plus particulièrement sur les agranulocytoses dues aux sulfamides.

On sait la place importante prise dans la thérapeutique depuis 1936 par ces substances et on sait également combien le pronostic des streptococcies, des pneumococcies, des colibacilloses, des gonococcies et des méningococcies a été plus ou moins amélioré ou transformé par les sulfamides.

Parmi les incidents ou accidents occasionnés par ces corps, les troubles sanguins sont fréquents, mais le plus souvent bénins. Seule l'agranulocytose est une complication souvent très grave, mais aussi très rare.

De nombreuses observations d'agranulocytose ont été publiées ces dernières années, surtout par des auteurs anglais et américains. Dans toutes celles que nous avons pu consulter dans la littérature française et étrangère, le rôle des sulfamides a pu être mis en doute dans l'étiologie de l'agranulocytose, car dans bien des cas, outre les sulfamides, d'autres substances médicamenteuses avaient été administrées simultanément.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de résumer

ici un certain nombre d'observations d'agranulocytose et d'en relater une personnelle, survenue à la suite du traitement d'une méningite cérébro-spinale par le septoplix; dans cette observation, l'intoxication sulfamidée peut être affirmée dans l'étiologie de l'agranulocytose.

OBSERVATION

L'enfant L... Charlotte, 6 ans et demi, entre le 22 mars 1941, à midi, à l'hôpital Bretonneau, dans le service de notre maître, le docteur MILHIT. Elle présente depuis quarante-huit heures un état méningé, qui a débuté le 20 au soir par un vomissement, de la céphalée, de l'abattement. Ses parents ont tout de suite redouté une méningite cérébro-spinale, car son jeune frère, âgé de 4 ans, a présenté le 19 janvier une atteinte de cette maladie, soignée par le septoplax dans le service. L'évolution s'était faite d'une façon rapidement favorable, mais, quinze jours après son admission, il avait contracté une rougeole compliquée d'un foyer pulmonaire, puis d'une otite avec réaction mastoïdienne. De sorte qu'il avait quitté l'hôpital le 27 février.

Dès le premier examen on est frappé de la gravité de l'état de l'enfant.

Elle est inconsciente, ne répondant pas aux questions; elle présente des secousses convulsives répétées. Le kernig, la raideur de la nuque sont d'une intensité particulière. Au bout de 24 heures apparaîtront des éléments purpuriques sur les bras et sur les jambes. La fièvre est à 41° à l'entrée, le pouls à 130, la respiration rapide et régulière.

La P. L. faite dès l'entrée donne les renseignements suivants :

Grosse albuminose;

525 leucocytes presque tous polynucléaires, très altérés;

Très nombreux méningocoques.

Le traitement désormais classique est d'emblée mis en œuvre, c'est-à-dire qu'en outre des tonicardiaques et calmants habituels, on donne le 1162 F à doses massives :

5 gr. dès le premier jour par voie buccale, puis, les jours suivants, par voie buccale et rectale, en ajoutant à chaque P. L. l'injection de 20 cc. de septoplix intrarachidien (solution à 0,8 %).

Malgré ce traitement, ni l'état clinique, ni les P. L. successives ne témoignent d'une amélioration.

Le lendemain l'enfant est toujours fébrile, sa température est à 38°5, cyanosée, les yeux excavés, tantôt comateuse, tantôt agitée, délirante. Surtout la P. L. ramène un liquide très trouble contenant :

1 gr. 80 d'albumine;

0 gr. 59 de glucose;

10.800 leucocytes, tous polynucléaires, plus ou moins altérés, de nombreux méningocoques intra et extra-cellulaires.

Le dosage du septoplix du liquide céphalo-rachidien montre déjà une concentration à 5 mgr. %.

Le 24. — Le liquide céphalo-rachidien contient encore :

10.000 leucocytes, tous polynucléaires;

De nombreux méningocoques, intracellulaires.

La concentration en septoplix est de 10 mgr. %.

Le 25. — Le tableau clinique ne s'est pas modifié; l'enfant est toujours cyanosée et très abattue. Le kernig et la raideur sont toujours très marqués, les troubles sphinctériens apparaissent, l'enfant perd ses urines, la température est à 39°, le pouls à 120, la respiration régulière.

La P. L. ramène un liquide légèrement trouble contenant :

2.000 leucocytes, tous polynucléaires intacts;

Méningocoques intra et extra-cellulaires.

Dosage du septoplix : 8 mgr. %.

. Le 26. — Il semble y avoir une légère amélioration* de l'état clinique.: l'enfant parle et reconnaît ses parents. La raideur est un peu moins marquée, la cyanose persiste, la température est à 37°8, le pouls à 100, la respiration régulière.

Le 27. — Crochet thermique à 40°; l'enfant est toujours très cyanosée et très abattue, ne répondant plus aux questions.

La P. L. ramène encore un liquide trouble où l'on dénombre :

19.000 polynucléaires altérés;

Assez nombreux méningocoques intra et extra-cellulaires.

La concentration du septoplrix est ce jour de 5 mgr. %.

De sorte que, devant cette sulfamido-résistance, tout en continuant d'administrer le 1162 F aux mêmes doses, soit 3 gr. *per os*, 2 gr. en suppositoires et 20 cc. de solution intrarachidienne, on injecte en plus, par voie lombaire, les 27, 28, 29 et 30, 20 cc. de sérum antiméningo polyvalent.

L'état général ira désormais en s'améliorant graduellement.

Le 28. — L'enfant reprend conscience répond aux questions, s'intéresse à ce qui se passe autour d'elle. L'amélioration est plus longue à se manifester du côté du liquide céphalo-rachidien.

En effet, la P. L. ramène un liquide un peu trouble contenant :

5.000 leucocytes, tous polynucléaires altérés;

Quelques méningocoques intracellulaires.

La concentration du septoplrix est de 7 mgr. %.

Le 29. — Il y a encore 2.400 leucocytes avec 82 % de polys et 18 % de lymphos.

On trouve encore de très rares méningocoques.

La concentration en septoplrix est de 5 mgr. %.

Les ponctions lombaires suivantes ramèneront, à partir du 30, un liquide stérile où le pourcentage des lymphocytes s'accroît.

Le 31. — Devant une reprise thermique, on injecte encore 20 cc. de sérum antiméningo.

Le liquide contient encore 26.000 leucocytes.

— 79 % de polys.

— 21 % de lymphos.

Dosage du septoplix : 5 mgr. %.

Le jour même, une hémoculture reste négative.

Le 1^{er} avril. — La température est redescendue à 37°4, la cyanose est presque complètement disparue, la raideur est à peine marquée, l'enfant ne perd plus ses urines.

Résultat de la P. L. : 1.500 leucocytes;

60 % de polys;

40 % de lymphos.

Dosage du septoplix : 4 mgr. %.

Le 2. — Le liquide céphalo-rachidien contient encore :

560 leucocytes;

45 % de polys;

55 % de lymphos.

Concentration : 5 mgr. % en septoplix.

Ce n'est que le 4 avril qu'une dernière ponction lombaire montre un liquide presque normal, avec 22 éléments seulement.

Le 5. — L'enfant paraît complètement guérie, la cyanose a disparu, ainsi que la raideur, elle s'assoit sur son lit, s'intéresse à tout ce qui se passe autour d'elle, s'amuse avec ses jouets.

On diminue progressivement la dose de 1162 F, administré, depuis la dernière ponction du 4, uniquement *per os*.

Le 8. — On donne pour la dernière fois 2 gr. 50.

L'enfant a donc reçu en 18 jours : 78 gr. 76 de 1162 F :

57 gr. par voie buccale;

20 gr. en suppositoires;

1 gr. 76 par voie rachidienne (220 cc. de la solution à 0,8 %).

100 cc. de sérum antiméningo polyvalent intrarachidien.

Cependant, l'amélioration clinique, qui s'était manifestée parallèlement à la disparition des méningocoques du liquide céphalo-rachidien, ne s'est pas maintenue.

La température, qui se rapprochait de 37° du 1^{er} au 3 avril, est de nouveau entre 38 et 39°. On attribue d'abord cette reprise thermique aux accidents sériques; en fait, il existe le 8^e jour un érythème généralisé, une réaction ganglionnaire assez discrète, mais en 3 ou 4 jours ces manifestations s'atténuent et cependant la fièvre persiste à 39°.

La rate se tuméfie et devient percutable, puis palpable; cependant, une hémoculture, le 11, reste négative. Mais les examens systématiques du sang vont révéler l'apparition de signes de la plus haute gravité.

En effet, le 24 mars 1941, une formule s'était montrée sensiblement normale :

Hématies	4.600.000	Leucocytes	33.200
Hémoglobine.	100 %	Polys neutro	78 %
		Polys éosino	0
		Polys baso	0
		Lymphos	1
		Monos	14
		Grands monos	7

On notait donc à ce moment uniquement une polynucléose infectieuse banale.

Le 8 avril 1941, la formule est la suivante :

Hématies	1.780.000	Leucocytes	21.100
Hémoglobine.	50 %	Polys neutro	70 %
		Polys éosino	3
		Polys baso	0
		Lymphos	1
		Monos	23
		Grands monos	3

Nous pensons à ce moment être en présence de ces accidents d'anémie si fréquents à la suite de la sulfamidothérapie prolongée.

Le 10 avril 1941. — Nouvelle formule :

Hématies	1.900.000	Leucocytes	6.900
		Polys neutro	51 %
		Polys éosino	5
		Polys baso	0
		Lymphos	9
		Monos	28
		Grands monos	7

L'anémie semble donc esquisser une tentative de réparation. Mais, le 12, la température est à 40°. Il apparaît de la bouffissures de la face, des paupières, du cou. Des douleurs

fugaces, mais très violentes, surviennent à la jambe droite, puis à l'aîne.

Les jours suivants, l'état général s'aggrave.

Le 15. — La température est à 40°, l'enfant est agitée, mais parfaitement consciente.

L'examen montre une angine blanche; il existe un exsudat sur les deux amygdales, avec quelques points sphacéliques noirâtres. Sur les muqueuses jugales, quelques petits points aphtoïdes blanchâtres.

Il existe un gros œdème du cou simulant une volumineuse adénopathie sous-maxillaire, mais en réalité les ganglions sont peu tuméfiés. La face reste bouffie; ceci coïncide avec une élévation de poids de 2 kilos depuis 8 jours. Aux aisselles, aux aines, on retrouve les très petits ganglions précédemment notés au moment des accidents sérieux.

La rate est grosse, palpable.

La peau est blanchâtre, sèche, avec une fine desquamation furfuracée.

La formule sanguine montre que si l'anémie se répare, il s'est produit en 5 jours une chute des globules blancs, très importante surtout du fait d'une agranulocytose presque totale.

Hématies	2.260.000.	Leucocytes	850
Hémoglobine.	55 %	Polys neutro	9 %
Hématies nucl.	2 %	Polys éosino	0
		Polys baso	0
		Lymphos	4
		Monos	56
		Grands monos	29
		Plasmocytes	2

On pratique dans la journée deux transfusions de 80 cc. On injecte le matin et le soir 4 ampoules de « Nucléid ».

Le lendemain, on retrouve l'enfant dans un état très grave. Figure tuméfiée, œdème des lèvres, des paupières, peau blafarde. L'inconscience est totale et il existe un état d'agitation continu.

Les lèvres, les gencives, la langue sont recouverts d'un enduit fuligineux et saignant au moindre contact.

La gorge est le siège d'une angine nécrotique, les muqueuses sont décolorées.

Le temps de saignement est de 5 minutes.

Sur la peau, on note un halo ecchymotique aux points des piqûres. La formule sanguine montre cependant une amélioration sur l'état antérieur, provoquée sans doute par les transfusions de la veille.

Hématies	1.910.000	Leucocytes	1.900
Hémoglobine. . .	55 %	Polys neutro	28 %
		Polys éosino	0
		Polys baso	0
		Lymphos	8
		Monos	41
		Grands monos	23

Malgré une nouvelle transfusion de 90 cc., l'état s'aggrave dans la journée et l'enfant meurt dans la nuit.

A l'autopsie, on trouve macroscopiquement peu de choses :

Des adénopathies minimes, noyées dans un œdème assez important.

Le foie pèse 950 gr., la rate 180. Les reins — 90 gr. — sont normaux d'aspect.

L'encéphale normal. La méningite cérébro-spinale est macroscopiquement guérie.

Histologiquement, les différents organes examinés par le docteur DELARUE montrent l'aspect typique d'une *agranulocytose*.

Foie. — Petits foyers de nécrose disséminés avec amas microbiens importants sans *polynucléaires*.

Rate. — Atrophie des corpuscules lymphoïdes avec ébauche de métaplasie myéloïde de ceux-ci. La pulpe rouge est infiltrée de sang et parsemée de dépôt de pigment ocre, ainsi que les sinus.

Il n'y a que peu ou pas d'éléments libres dans les cordons pulpaire. Ceux-ci sont presque uniquement constitués par des cellules réticulaires d'ailleurs assez rares, mais en légère prolifération. Présence au voisinage de quelques artères de foyers de nécrose avec amas microbiens *sans leucocytes polynucléaires*.

Rein. — Rien d'anormal.

Ganglions. — Foyers de nécrose extrêmement abondants avec amas microbiens considérables. Les foyers sont confluents.

Pas de polynucléaires, pas de suppuration.

En résumé, enfant de 6 ans présentant une méningite cérébro-spinale ayant débuté quarante-huit heures avant son entrée dans le service.

Elle est immédiatement traitée par le 1162 F à fortes doses, — 5 gr. le premier jour par voie buccale, — puis, les jours suivants, par voie buccale et rectale, en ajoutant à chaque ponction lombaire l'injection de 20 cc. de septoplax intrarachidien (solution à 0,8 %).

Le liquide céphalo-rachidien a présenté aux différentes ponctions lombaires une concentration en 1162 F qui a varié entre 5 et 10 mgr. %. Et cependant, après huit jours de traitement, il y a encore des méningocoques dans le liquide. Devant cette résistance si particulière du germe, nous avons été entraîné à continuer au delà des limites normales le traitement sulfamidé en y ajoutant le sérum antiméningococcique polyvalent intrarachidien (cinq injections de 20 cc.).

L'enfant a reçu, en effet, des sulfamides pendant dix-huit jours, du 22 mars au 8 avril, et pour une dose totale de 78 gr., par les différentes voies d'introduction.

Alors que la guérison clinique et bactériologique semblait acquise, de nouveaux accidents apparaissent: ils sont annoncés par une reprise de la température et un érythème avec réaction ganglionnaire. Et bien-

tôt l'enfant présente un tableau d'agranulocytose typique avec l'angine nécrotique, la fièvre, l'altération de l'état général.

La formule hématologique, au début sensiblement normale, montre le 8 avril, jour où l'on cesse les sulfamides, une anémie assez importante (1.780.000 hématies, 21.100 leucocytes, avec 70 % de polynucléaires). Elle devient, au moment où le tableau clinique d'agranulocytose se constitue, celle d'une agranulocytose avec leucopénie extrême, le chiffre des leucocytes tombant en quatre jours de 21.100 à 850. La granulocytopénie prédomine : il y a 9 % de polynucléaires; les cellules mononucléées sont représentées en majorité par les moyens mononucléaires (56 %). L'anémie reste contingente et même à l'acmé (2.260.000 h.) de la granulocytopénie, elle est en voie de réparation, avec apparition d'hématies nucléées (2 %).

Sous l'influence de l'injection de pentose nucléotide et de transfusion, une amélioration sanguine se dessinait (leucocytes 1.900, 28 % de polynucléaires), quand la mort survint. Nous n'avons pas pratiqué de myélogramme, mais l'examen nécropsique montrait dans les différents organes l'aspect typique d'une agranulocytose, c'est-à-dire des foyers de nécrose disséminés avec amas microbiens importants sans polynucléaires.

LES AGRANULOCYTOSES TOXIQUES

La première évolution dans la question de l'agranulocytose a été le passage des idées de SCHULTZ (agranulocytose, maladie autonome très nettement limitée) aux interprétations plus larges de l'école tchèque (PELNAR, JEDLICKA, PAROULEK), qui faisait considérer l'agranulocytose comme une formule sanguine au cours de septicémies de forme caractérisée ou non.

Une seconde évolution fit élargir le cadre de la maladie au cours de l'administration accidentelle en thérapeutique de certains corps toxiques; on vit apparaître dans quelques cas assez rares un état fébrile, des nécroses multiples, une formule sanguine identique à celle des agranulocytoses primitives.

Plus tard, enfin, les premières observations d'agranulocytose post-arsénobenzoliques furent publiées, puis des corps toxiques autres que l'arsenic furent invoqués; on connaît aujourd'hui les agranulocytoses bismuthiques, arsenicales, benzoliques, oriques, pyramidiques,

CIRCONSTANCES D'APPARITION

I. — LES CORPS TOXIQUES EN CAUSE.

1° *L'arsenic.*

Les arsénobenzènes sont de beaucoup les plus importants. On les trouve à l'origine de 95 % des cas, soit seuls, soit associés à d'autres corps toxiques. Il s'agit la plupart du temps de novarsénobenzol injecté par voie veineuse.

Les accidents apparaissent toujours de la même façon; très rarement précoces dès les premières injections, ils sont en général tardifs; c'est par accumulation de toxiques après les injections répétées qu'on les observe; la question de la dose ne paraît par intervenir.

Ces accidents sont très rares, mais ils se déclarent le plus souvent au cours d'un traitement ordinaire, soit à la fin de la première série, soit après elle, soit lors de la reprise d'une seconde série, même si le repos intercalaire a été de longue durée.

Le sulfarsénobenzol, l'arsénobenzol, l'acétylarsan, le stovarsol, c'est-à-dire les arsenicaux tri et pentavalents, peuvent être également générateurs d'agranulocytose.

2° *Benzol.*

Outre le cas initial de NEWTON (intoxication accidentelle massive ayant provoqué l'apparition d'une agranulocytose typique de marche très rapide), qui a

presque la valeur d'une expérience, on connaît des observations moins précises, mais pourtant de haute valeur. J'ai rapporté deux cas d'agranulocytose observés dans les usines de caoutchouc où le benzol est utilisé comme solvant.

3° *Les sels de bismuth.*

Ce métal est également incriminé, mais dans la règle le bismuth est associé à la médication arsenicale (MOUQUIN et FLEURY).

4° *L'or.*

L'or est également toxique pour le polynucléaire. BRAILLON a pu relater plus de vingt cas d'agranulocytoses oriques. Depuis, d'autres observations en ont été rapportées.

5° *Le pyramidon.*

L'amydopyridine et ses dérivés jouent un rôle considérable dans le déterminisme des agranulocytoses toxiques. MADISON et SQUIER, RANDALL, JACKSON, HOLTEN, NIELSEN, etc., ont rapporté de nombreuses observations illustrant le pouvoir granulocytotoxique de l'amidopyridine utilisée seule ou en association avec les barbiturates.

6° *Le dinitrophénol,*

dont l'usage a été très répandu dans le traitement des obésités, compte à son actif de rares cas d'agranulocytose.

II. — ASPECT CLINIQUE.

Le premier point à mettre en évidence est la similitude clinique et hématologique de l'agranulocytose vraie et de l'agranulocytose toxique.

Les prodromes peuvent être absents comme dans l'agranulocytose pure.

Quelquefois on a vu, au cours du traitement qui devait plus tard donner l'agranulocytose, apparaître des érythèmes : ces accidents ont été quelquefois assez nets pour faire abandonner temporairement la thérapeutique. Mais, dans d'autres cas, ces prodromes ont été, au contraire, les signes propres de l'agranulocytose.

La lassitude si brusque et si curieuse, le malaise imprécis se trouvent quelquefois au début de l'agranulocytose toxique.

La maladie déclarée, on retrouve les trois grands syndromes : infectieux, ulcéro-nécrotique et sanguin.

Le syndrome infectieux est aussi brutal, aussi intense que dans l'agranulocytose pure; le malade est prostré, comme terrassé, la température est à 40°, le pouls est rapide, la tension artérielle basse.

Le syndrome ulcéro-nécrotique est la plupart du temps le signe d'alarme.

Le processus ulcéro-nécrotique atteint dans la grande majorité des cas la muqueuse bucco-pharyngée et c'est une angine ulcéro-nécrotique qui constitue un des symptômes cardinaux de l'affection.

Elle débute par un érythème, mais le plus souvent, quand on est appelé à voir ces malades, la phase de nécrose est déjà installée.

Au niveau d'une amygdale, le plus souvent, quelquefois dans le fond du pharynx ou sur l'un des piliers du voile, existe une zone de nécrose blanchâtre d'aspect diphtéroïde. Le sphacèle cache une ulcération de quelques millimètres à plus d'un centimètre de diamètre. Elle est ovalaire, à bords sanieux.

Le processus ulcéro-nécrotique s'étend de jour en jour et gagne ainsi toute la muqueuse pharyngée et buccale, rappelant par son aspect celui de la diphtérie maligne.

L'haleine est fétide, la salivation abondante; il existe de la dysphagie, du trismus.

L'adénopathie sous-maxillaire par infection secondaire manque rarement, mais elle reste discrète.

Ces lésions nécrotiques peuvent gagner les autres muqueuses, le larynx, la vulve, le col utérin, l'anus.

Le syndrome sanguin est analogue.

A) SÉRIE BLANCHE

1° *La leucopénie.*

Elle oscille entre 3.000 et quelques centaines d'éléments par millimètre cube. Cette leucopénie est progressive.

2° *Le pourcentage*

est toujours difficile à établir et nécessite l'examen minutieux de nombreuses lames.

Un fait domine tous les autres : le taux des polynucléaires neutrophiles est très abaissé.

Les éosinophiles et les basophiles sont toujours absents.

Souvent même les éléments granuleux ont complètement disparu; cette disparition se fait de façon très rapide, en quatre à cinq jours.

3° *Les mononucléaires*

sont de nombre normal; malgré la leucopénie, leur nombre absolu par millimètre cube est conservé.

B) SÉRIE ROUGE

L'érythropoïèse est souvent touchée; il y a souvent anémie plus ou moins importante.

Le nombre des hémato blastes est normal; le signe du lacet est négatif.

Le temps de saignement et le temps de coagulation ne sont pas modifiés.

Des signes accessoires peuvent être observés : ic-tère, hémorragie.

ETAT DE LA MOELLE OSSEUSE

On constate sur les frottis de moelle recueillis par ponction sternale qu'il y a concordance entre l'état du sang et l'état de la moelle, en d'autres termes l'agranulocytose est à la fois sanguine et médullaire.

Il y a absence totale ou quasi totale de granulocytes polynucléaires et myélocytes dans les séries neu-

trophile, éosinophile et basophile. Les myéloblastes sont rares et souvent altérés. On trouve surtout des éléments lymphocytaires et monocytaires ou monocytoides.

Les mégacaryocytes figurent en nombre normal ou en diminution légère.

En opposition avec la leucopénie, l'érythropoïèse est normale, les globules rouges et les érythroblastes sont en nombre habituel ou même en augmentation modérée.

L'ÉVOLUTION

est rapide en général, elle dure huit jours en moyenne et se fait le plus souvent vers la mort.

Un point assez particulier à signaler à propos de l'agranulocytose toxique est l'existence de formes frustes, mises en évidence par AUBERTIN et LÉVY, qui les ont nommées hypogranulocytoses.

La diminution des granulocytes est modérée (5.000, 4.000); la formule leucocytaire n'est pas complètement inversée; le chiffre des polynucléaires reste de quelques centaines.

Ainsi, deux notions dominent l'étude de l'agranulocytose toxique : la première est l'analogie clinique frappante qu'elle présente dans sa forme pure avec la maladie de SCHULTZ; en effet, les symptômes sont les mêmes, les mêmes variations s'observent. La deuxième est sa bénignité plus grande et la fréquence des formes atténuées.

A côté des agranulocytoses toxiques pures et des hypogranulocytoses, il faut faire une place aux syn-

dromes agranulocytaires, qui s'apparentent à l'agranulocytose pure par l'évidence du syndrome clinique, hématologique et anatomique commun, mais qui s'en écartent par l'association d'autres altérations sanguines ou médullaires simples ou complexes, réalisant des tableaux cliniques variés.

1° AGRANULOCYTOSE AVEC ANÉMIE.

Il n'est pas rare de constater, dans le cours de l'évolution de l'agranulocytose pure et surtout à la période terminale, une légère déglobulisation; d'autres fois, au contraire, un syndrome anémique nettement caractérisé se juxtapose au syndrome agranulocyttaire. La déglobulisation peut être modérée ou extrême; la baisse du taux de l'hémoglobine ne lui est pas toujours parallèle; tantôt il s'agit d'une anémie hyperchrome, tantôt, au contraire, et le plus souvent peut-être, d'une anémie hypochrome. Dans certains cas, des signes de régénération de la série rouge: anisocytose, poikilocytose, réticulocytose, présence d'hématies nucléées sont visibles; d'autres fois, ils font totalement défaut.

2° AGRANULOCYTOSE AVEC SYNDROME HÉMORRAGIQUE ET THROMBOPÉNIE.

Dans ces cas, le purpura, avec hémorragie des muqueuses, qui se superpose au syndrome agranulocyttaire, attire l'attention et l'examen hématologique montre, à côté de la carence granulocytaire, une diminution des thrombocytes parfois considérable et des stigmates sanguins et endothéliaux d'une diathèse hémorragique du type hémogénique ou hémophilo-

hémogénique. Simultanément, l'examen de la moelle osseuse montre une disparition des mégacaryocytes.

Le tableau clinique est celui d'un purpura hémorragique aigu avec lésions ulcéro-nécrotiques bucco-pharyngées.

3° AGRANULOCYTOSE AVEC ANÉMIE, THROMBOPÉNIE ET SYNDROME HÉMORRAGIQUE.

C'est « l'aleucie hémorragique de FRANCK ou pan-myélophtysie », souvent confondue par bien des auteurs avec l'agranulocytose. C'est, en effet, une maladie caractérisée par des hémorragies muqueuses, viscérales et cutanées, par une anémie hypochrome intense et progressive et par des symptômes hématologiques : aleucie importante, puisque le nombre des globules blancs tombe au-dessous de 1.000 par mm^3 , diminution souvent considérable des polynucléaires et abaissement du nombre des plaquettes à moins de 30.000. Le myélogramme présente les mêmes lésions que dans l'agranulocytose.

Qu'il s'agisse d'agranulocytose pure, d'hypogranulocytose ou de syndromes agranulocytaires, l'intoxication médicamenteuse est certainement le facteur important de leur déclenchement. La date de leur apparition, les récives lors des secondes interventions le démontrent.

Pourtant, ces syndromes de sidération médullaire sont très rares; le nombre d'observations connues est insignifiant par rapport au nombre des sujets ayant subi la même agression.

LES AGRANULOCYTOSES SULFAMIDÉES

Complication très rare du traitement sulfamidé, l'agranulocytose constitue un accident redoutable, entraînant souvent rapidement la mort, mais suivi également de guérison après transfusion sanguine, injection de pentonucléotide et d'extrait de foie.

La place importante prise dans la thérapeutique ces dernières années par les sulfamides nous incite à relater les observations d'agranulocytose que nous avons pu relever dans la littérature française et étrangère et à insister sur certains facteurs qui semblent jouer un rôle important dans le déclenchement des troubles et sur certains symptômes qui peuvent constituer de véritables signes d'alarme d'intoxication par les sulfamides et faire redouter une agranulocytose.

Nous ne reviendrons pas sur la description clinique de ces agranulocytoses, car le tableau est absolument semblable à celui que nous avons décrit à propos des agranulocytoses toxiques.

PRINCIPALES OBSERVATIONS D'AGRANULOCYTOSE SULFAMIDÉE

CAS DE MODEL.

Agranulocytose mortelle chez un jeune homme de 22 ans traité pour rhumatisme infectieux par la pro-septasine : 54 gr. pendant 18 jours. 3 jours après cessation du traitement, existence d'un exsudat blanchâtre sur le pharynx.

Numération et formule sanguine :

Hématies : 2.800.000.

1^{re} formule : 600 leucocytes — 0 % de polys.

2^e formule : 300 leucocytes — 0 % de polys.

3^e formule : 1.000 leucocytes — 0 % de polys.

Malgré le traitement, mort 3 jours après le début de l'agranulocytose.

CAS DE PLUMMER.

Agranulocytose mortelle, chez une femme de 54 ans traitée pour endocardite maligne subaiguë (hémoculture +) par sulfamide : 46 gr. en 35 jours.

Angine ulcéro-nécrotique :

1^{er} examen hématologique : 400 leuc. — 0 % de polys.

2^e examen hématologique : 1.600 leuc. — 0 % de polys.

Mort 3 jours après le début de l'agranulocytose.

CAS DE BORST.

Agranulocytose mortelle chez une femme de 61 ans

traitée pour infection urinaire par prontosil rouge :
60 gr. en 39 jours.

Dysphagie, angine ulcéro-nécrotique.

1.225 leucocytes avec 2,7 % de polys.

960 leucocytes avec 1 % de polys.

CAS DE YOUNG.

Agranulocytose mortelle chez un homme de 53 ans
traité pour endocardite d'Osler par prontosil blanc :
54 gr. en 18 jours.

2.300 leucocytes — 0 % de polys.

Le malade se soignait depuis 15 mois en prenant
du salicylate de soude, de l'aspirine, du véronal et
du chloral.

CAS DE SCHATZ.

Agranulocytose mortelle chez un homme de 32 ans,
ayant reçu 56 gr. de sulfanilamide en 21 jours pour
chancre mou. Ulcération des amygdales.

3.900 leucocytes — 0 % de polys.

2.000 leucocytes — 0 % de polys.

800 leucocytes — 0 % de polys.

Malgré les transfusions sanguines et les pentonu-
cléotides, mort 5 jours après découverte de l'agranu-
locytose.

Il s'agissait d'un syphilitique traité irrégulièrement
depuis 5 ans,

CAS DE BERG ET HOLTMANN.

Agranulocytose mortelle chez un homme de 22 ans traité pour uréthrite gonococcique par sulfanilamide : 38 gr. en 27 jours.

Leucopénie marquée : — 0 % de polys — nécrose du pharynx.

CAS DE BROWN.

Agranulocytose mortelle chez une femme de 22 ans traitée pour infection puerpérale par sulfanilamide et prontosil soluble : 78 gr. 5 en 17 jours. Erythème urticarien de la vulve.

1.500 leucocytes.

450 leucocytes — quelques polys.

CAS DE NICOLL ET FRIEDMANN.

Agranulocytose mortelle chez un homme de 60 ans, présentant une gonorrhée avec orchio-épididymite droite, traité par 693 : 68 gr. en 21 jours.

Après une semaine de traitement, l'écoulement est tari. Le 21^e jour, le malade est complètement guéri. Le 27^e jour : malaise, céphalée, température à 39°8.

Examen hématologique : H. 4.360.000.

Leucocytes : 300 — 0 % de polys.

CAS DE JENNINGS, SOUTHWELL ET SANDERS.

Homme de 39 ans traité pour dysenterie bacillaire par sulfanilamide : 94 gr. 5 en 21 jours.

3 jours après cessation du traitement : angine, température à 39°6,

Anémie hypochrome.

2.900 leucocytes — 8 % de polys.

444 leucocytes — 0 % de polys.

Traitement : pentonucléotides :

2 fois par jour en I. M. pendant 3 jours;

1 fois par jour en I. M. pendant 2 jours.

Campolon, 2 cc.

1.800 leucocytes — 43 % de polys.

Deux jours après :

8.000 leucocytes — 53 % de polys.

Guérison en 10 jours.

CAS DE MAC GUIRE.

Homme de 35 ans traité pour arthrite rhumatismale par sulfanilamide : 30 gr. en 33 jours.

Ulcération de la gorge.

450 leucocytes — 0 % de polys.

Pentonucléotides, radiothérapie sur les os longs.

Guérison.

CAS D'ALPERT ET FORBES.

Arthrite rhumatismale traitée par sulfamidé : 12 gr. en 6 jours. Aucun signe clinique d'agranulocytose.

3.200 leucocytes — 0 % de polys.

2.000 leucocytes — 0 % de polys.

Transfusion sanguine. Guérison.

CAS DE COXON ET FORBES.

Femme de 42 ans traitée pour typhoïde par M. et B. 693 : 54 gr.

Traitement cessé lors de l'apparition d'une angine avec température à 38°. Le lendemain, température à 39°6, enduit blanchâtre sur les amygdales.

1.800 leucocytes avec 25 % de polys.

Traitement : pentonucléotides.

Le lendemain, température à 40° :

1.300 leucocytes — 25 % de polys,
puis 100 leucocytes — 0 % de polys.

Sous l'effet des pentonucléotides et du calcium sandoz, en quelques jours le nombre des leucocytes remonte à 1.600, puis à 2.450, avec 19 % de polys.,

Guérison.

CAS DE SUNTHERLAND.

Primipare de 37 ans hospitalisée pour septicémie à strepto hémolytique.

Pendant les premiers 8 jours de son hospitalisation, la femme reçoit 32 gr. de M. et B. 693 par la bouche. La médication est interrompue, la température étant descendue à la normale pendant 48 heures.

24 heures après cessation du traitement, température à 40°; on recommence le 693. On fait un examen hématologique alors que la femme avait reçu 40 gr. de M. et B. 693 : 14.700 leucocytes.

3 jours après : après une dose de 52 gr., nouvel examen sanguin : 7.000 leucocytes,

Devant cette chute brusque des G. B., la médication est arrêtée.

Malgré le pentonucléotide, le campolon et une transfusion, nouvelle chute des leucocytes : 1.500 avec 0 % de polys.

Deuxième transfusion de 500 gr. : la leucocytose remonte avec réapparition des polys.

2 jours après la deuxième transfusion :

4.700 leucocytes avec 72 % de polys.

Guérison en quelques jours.

CAS DE JOHNSTON.

Femme de 23 ans présentant une septicémie à strepto hémolytique, traitée par prontosil à 61 gr. en 20 jours.

A la fin du traitement : 1.520 leucocytes avec 0 % de polys.

Pentonucléotides. Extrait de foie.

4 jours après : 4.800 leucocytes avec 43 % de polys.

6 jours après : 5.700 leucocytes avec 49 % de polys.

Guérison en quelques jours.

La malade avait absorbé pendant 21 jours de l'alional.

CAS DE HANNS ET OUDET.

Homme de 44 ans hospitalisé pour broncho-pneumonie. Traité par le dagénan : 18 gr. pendant une première période de 10 jours. Le traitement est interrompu le 10^e jour devant l'apparition d'un exanthème morbiliforme avec prurit,

Le 12^e jour, disparition de l'exanthème. Les signes physiques de broncho-pneumonie persistant, on reprend le dagénan; 2 gr. par voie intraveineuse plus 3 comprimés de 0,50 par jour.

Un examen hématologique est pratiqué ce jour :

Leucocytes	6.500
Polys neutros	86 %
Polys éosinos	1 %
Polys lymphos	10
Métamyélocytes	3

Le 16^e jour, la température est à 38°. Bon état général.

Le 23^e jour, reprise de la température à 40°5.

Examen du sang :

Leucocytes	2.100
Polys neutros	1 %
Lymphos	48
Monocytes	1

Ponction sternale : quelques myéloblastes, myélocytes et érythroblastes.

Deux transfusions de 200 cc. chaque.

La leucocytose remonte progressivement presque à 6.700 et le pourcentage redevient normal.

CAS DE JANBON, BIGONNET, RABEJAC.

Agranulocytose mortelle chez un homme de 22 ans traité pour uréthrite gonococcique aiguë. 4 gr. de 1162 F *per os* pendant 8 jours. Le malade a continué à prendre des sulfamides sans qu'on puisse en pré-

ciser la dose totale. Hospitalisé pour angine nécrotique, syndrome toxi-infectieux grave.

Examen hématologique :

H.	3.280.000
Leucocytes	2.100
Polys éosinos	0
Basos	0
Lymphos	56

Un mois et demi avant, le malade avait reçu une injection de rappel d'un vaccin triple.

CAS DE TZANCK, ARNOUS ET PAILLAS.

Agranulocytose mortelle chez un homme de 52 ans hospitalisé pour asthme et phénomènes d'intolérance cutanée à l'iodure (iodides végétales et œdème de Quincke).

Il était en voie de guérison, lorsqu'à la suite d'un refroidissement, sa température monte à 39°2. Pensant à un foyer de congestion pulmonaire grippale, on lui donne du Dagénan : 2 gr. par jour le premier jour, 3 gr. chacun des 4 jours suivants. Sous l'effet de la thérapeutique, on assiste à une régression rapide des phénomènes pulmonaires et à une chute de la température à 37°2.

13 jours après, nouvelle poussée thermique s'accompagnant d'une expectoration muco-purulente plus abondante.

On soulève l'hypothèse d'une dilatation des bronches et on se décide à donner à nouveau du Dagénan : 2 gr. par jour pendant 3 jours.

A nouveau la température tombe à 37°4.

Nouvelle poussée thermique à 39°4 le 16^e jour. On cesse le Dagénan.

Les jours suivants, température à 40°4. L'examen complet ne permet de découvrir aucun signe pulmonaire, rhino-pharyngé, ni abdominal, susceptible d'expliquer cette ascension thermique.

Devant l'aspect d'intoxication ne s'extériorisant pas nettement, on demande une numération globulaire.

G. R. : 3.000.000

G. B. : 1.500	Polys neutros	1 %
	Grands lymphos	8
	Lymphos	51
	Monocytes	2

On tente la thérapeutique par les nucléotides de pentose par voie intraveineuse. Le malade présente un état syncopal.

Le lendemain, le malade semble cliniquement en légère amélioration : nouvel examen sanguin.

G. R. : 2.580.000

G. B. : 1.000	Polys neutros	0 %
	Polys éosinos	0
	Polys lymphos	50
	Moyens monos	15
	Monocytes	5

Une deuxième ampoule de nucléotides de pentose diluée dans 20 cc. de sérum physiologique est injectée en goutte à goutte intraveineux durant 20 minutes. Réaction violente des plus graves,

On tente une transfusion sanguine qu'il faut interrompre après quelques centimètres cubes de sang, devant l'état précaire du malade qui meurt quelques heures plus tard.

CAS DE TOURAINE, DUREL, BAUDOUIN.

Homme de 19 ans, syphilitique et blennorragique, traité par 1162 F : 49 gr. en 17 jours, associé à du bivatol et du sulfarsénol.

* 21 jours après le début du traitement, fatigue, pâleur, ulcération grise des deux amygdales, congestion de la muqueuse buccale et du pharynx, léger subictère, albuminurie, pustules au niveau des mains et des doigts.

L'examen du sang donne :

G. R. : 4.440.000

G. B. : 1.000	Polys	0 %
	Lymphos	60
	Grands lymphos	34
	Monocytes	6

On prescrit des gargarismes, des transfusions, de l'extrait hépatique. Guérison rapide.

CAS D'ERSKINE ET ROYDS.

Cas de pemphigus développé 9 jours après une brûlure. Guérison avec 693 M. B. Agranulocytose découverte après emploi de 38 gr. de Dagénan. Guérison.

CAS DE DOLGOPUL ET HOBART.

Agranulocytose mortelle chez enfant de 4 ans traitée pour une pneumonie. 49 gr. de sulfapyridine en 14 jours; anémie, signes cliniques d'agranulocytose.

Examen de sang :

G. R. : 2.770.000

G. B. : 2.000

Polys 0 %

— Enfant de 1 an traitée pour broncho-pneumonie par sulfapyridine : 28 gr. en 15 jours.

Numération :

G. B. : 2.500 Polys 0 %

G. R. : 3.620.000

Cessation du traitement; transfusions sanguines et pentonucléotides.

En 48 heures : G. B. : 5.000 — Polys : 2 %.

Le lendemain : G. B. : 8.500 — Polys : 25 %.

Guérison en quelques jours.

CAS DE SPAIN.

Primipare de 26 ans ayant subi une césarienne. Suites opératoires normales. Au bout d'une semaine, apparition d'une éruption ressemblant à une rubéole, avec température à 38°5. 36 heures après, disparition de l'érythème avec chute de température.

Apparition d'une sensation de tension douloureuse au niveau du quadrant inféro-externe du sein gauche. Application locale d'antiphlogistine.

On donne de la sulfapyridine ; un comprimé de 0,50 toutes les 6 heures, pendant 2 jours. La température persiste à 39°5. Le 3^e jour, par erreur, on donne, au lieu de la sulfapyridine, du 1162 F à la même dose.

La mastite disparaît sans qu'il y ait formation d'abcès.

La malade a donc reçu en 2 jours : 4 gr. 5 de sulfapyridine. Les 2 jours suivants : 4 gr. 5 de 1162 F.

Apparition d'une légère angine avec température à 39°. On pense à un épisode grippal, mais on suspecte cependant une agranulocytose et on fait des numérations de jour en jour.

G. R. : 2.490.000 G. B. : 1.920 — 1 % de polys.

G. R. : 2.290.000 G. B. : 1.280 — 1 % de polys.

Traitement : transfusions sanguines et pentonucléotides à fortes doses.

G. R. : 1.890.000 G. B. : 2.600 — 1 % de polys.

G. R. : 2.540.000 G. B. : 960 — 2 % de polys.

G. R. : 3.270.000 G. B. : 1.286 — 59 % de polys.

Guérison.

CAS DE HILLEMAND ET AUDOLY.

Femme de 72 ans présentant une broncho-pneumonie à rechute; après avoir reçu 18 gr. de 693, elle présente une éruption scarlatiniforme. Numération :

G. R. : 3.920.000.

G. B. : 9.000 avec 88 % de polys.

L'état général étant toujours grave : dyspnée intense, nouveaux foyers de broncho-pneumonie, les auteurs hésitent à continuer les sulfamides devant l'apparition de l'éruption, mais, craignant de voir succomber la malade, ils reprennent le 693; elle reçoit en tout 44 gr. de 693.

Après 4 jours d'apyrexie, reprise thermique attribuée à un nouveau foyer; 8 gr. de 1162 F en 2 jours.

Survient alors un syndrome anémique et granulopénique.

G. R. : 2.800.000.

G. B. : 3.000 avec 4 % de polys.

Le 1162 F est arrêté immédiatement; transfusion de 300 cc. et traitement par le fer et foie de veau injectable.

Le surlendemain, la température baisse; une numération donne les résultats suivants :

G. R. : 3.200.000.

G. B. :	2.000.	Polys	23 %
		Lymphos	72
		Monos	5

La guérison survient. 18 jours après, numération :

G. R. : 3.400.000.

G. B. :	6.000.	Polys	62 %
		Eosinophiles	5
		Lymphocytes	27
		Monocytes	6

La malade a reçu 52 gr. de sulfamides en 14 jours.

CONDITIONS D'APPARITION

1° L'ÂGE ET LE SEXE.

L'âge (qui varie de quelques mois à 72 ans) et le sexe ne jouent aucun rôle.

2° LE MÉDICAMENT.

Il est impossible d'incriminer davantage un médicament plutôt qu'un autre. En effet, comme nous venons de le voir dans l'exposé des observations que nous avons pu consulter, tous les sulfamides ont été utilisés.

Cependant, la toxicité des dérivés azoïques (chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine : prontosil, rubiazol) et des dérivés benzylés (benzyl para-amino-phényl-sulfamide ou 46 R. P. : septasine, solu-septasine) paraît être faible.

Ces composés n'ont guère à leur passif que des incidents bénins. De toutes nos observations, seulement deux agranulocytoses mortelles (MODEL et BORST).

C'est au para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F (septoplix, néococcyll, lysococcine, prontosil album, sulfanilamide, sulfonamide P), ainsi qu'à son dérivé pyridiné ou 693 (Dagénan), que sont dus la majorité des accidents relevés au cours de la sulfamidothérapie. Mais on sait aussi que leur activité thérapeutique est indiscutablement supérieure à celle des produits précédents. Leur usage s'en est, de ce fait, davantage répandu.

3° LA DOSE.

La dose joue un rôle important, quoiqu'il soit difficile d'affirmer qu'elle soit le facteur primordial du déclenchement des troubles. SHECKETT et PRICE, en 1939, en étudiant 10 cas d'agranulocytose, ont constaté dans tous les cas que la dose variait entre 35 et 6 gr. Dans les observations citées plus haut, la marge est plus grande, la dose varie de 9 à 95 gr. Dans notre observation, l'enfant avait reçu 80 gr. de 1162 F.

4° DURÉE DU TRAITEMENT.

La durée du traitement paraît jouer un rôle beaucoup plus important que la dose totale. En effet, les doses élevées massées en quelques jours ne donnent **pas de complications** granulopéniques, alors que les accidents s'observent avec une dose totale élevée, mais répartie sur un nombre de jours assez grand.

Dans presque toutes les observations que nous avons pu retenir, où la durée de la série était indiquée, les manifestations sanguines sont apparues après 15 jours de thérapeutique.

A ce propos, SCHEKETT et PRICE estiment qu'un traitement sulfamidé doit avoir fait les preuves de son efficacité entre 4 et 7 jours et ne doit pas être prolongé au delà.

De même, les cures discontinues, préconisées par certains auteurs, dans le but d'éviter l'emploi d'une dose totale trop élevée, ne sont pas exemptes de danger. Comme si le malade était sensibilisé par la première série médicamenteuse, elle-même parfaitement

tolérée, la reprise du traitement après une interruption de quelques jours ou de quelques semaines peut déclencher les troubles les plus graves.

Ainsi en était-il dans le cas de TZANCK.

5° RÔLE DE L'ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE.

S'il est difficile d'affirmer le rôle de l'association médicamenteuse, il est tout de même permis de penser que certaines substances peuvent être incriminées dans l'étiologie d'agranulocytoses attribuées aux sulfamides. En effet, dans plusieurs observations, les auteurs insistent sur le rôle du véronal, de l'aspirine, du salicylate de soude, du traitement antisyphilitique, de la vaccination antitypho-paratyphoïdique, associés aux sulfamides, et émettent des réserves quant à l'intoxication sulfamidée elle-même comme génératrice de l'agranulocytose.

SIGNES D'ALARME

Nous voudrions insister sur certains symptômes qui constituent de véritables signes d'alarme d'intoxication par les sulfamides et faire redouter une agranulocytose.

1° LA TEMPÉRATURE.

Symptôme important au cours de l'intoxication sulfamidée, mais d'interprétation difficile. Il est évidem-

ment délicat, au cours d'une maladie infectieuse, d'établir la responsabilité du traitement dans l'apparition de l'hyperthermie. Celle-ci sera néanmoins attribuée à la médication, et non à l'infection, toutes les fois que son début sera brusque, inexpliqué et situé après plusieurs jours de température normale; toutes les fois aussi qu'elle s'accompagnera, non pas des symptômes de l'infection primaire, mais d'autres manifestations toxiques.

La fièvre apparaît plus ou moins rapidement entre le 4^e et le 13^e jour, le plus souvent entre le 7^e et le 10^e jour. Mais il est possible aussi de l'observer après diminution ou cessation du traitement.

La réaction fébrile observée au cours de la sulfamidothérapie peut revêtir trois types différents.

Le plus souvent, élévation lente de la température à partir du 4^e jour du traitement et augmentant par degré chaque jour jusqu'à des chiffres parfois élevés (plus de 41° dans certains cas). La température redevient normale après cessation du traitement.

Dans un deuxième type, la température redevient spontanément normale en 24 ou 48 heures.

Enfin, mais plus rarement, l'hyperthermie débute après la première dose et s'accompagne d'autres phénomènes toxiques.

La réaction thermique n'est jamais isolée; elle accompagne, le plus souvent, une éruption, des troubles sanguins.

2° LES ÉRYTHÈMES.

Les érythèmes sont fréquents au cours du traitement sulfamidé, et, pour la majorité des auteurs, ils ne doivent pas faire suspendre le traitement. Cependant, nous avons été frappés de retrouver cette manifestation dans plusieurs observations d'agranulocytose; les auteurs anglais et américains insistent sur l'apparition de ces érythèmes scarlatiniformes, rubéoliformes, morbiliformes, peu de temps avant l'écllosion de l'agranulocytose.

Dans notre observation, il nous était difficile d'y attacher beaucoup d'importance, car nous pensions qu'il ne s'agissait que d'une manifestation sérique banale, l'enfant ayant reçu du sérum antiméningococcique polyvalent.

3° Toute une série d'autres manifestations ont été citées :

L'ŒDÈME DU COU, DES PAUPIÈRES, DE LA FACE, L'ICTÈRE,
L'ACCÉLÉRATION DU POULS, MALAISE GÉNÉRAL.

Nous croyons qu'il faut attacher de l'importance à l'un quelconque de ces symptômes. L'apparition d'un érythème, et surtout d'une température que rien n'explique, doit commander la continuation avec prudence des sulfamides; en outre, des numérations sanguines systématiques doivent être faites au cours du traitement et après l'arrêt des sulfamides, car très souvent, immédiatement après la série, l'examen hé-

matologique est normal, et ce n'est que plusieurs jours après la cessation de la thérapeutique que la granulopénie s'observe. SHECKETT et PRICE, dans l'étude de 10 cas d'agranulocytose, ont constaté que 6 fois l'examen hématologique s'était montré normal le jour de l'arrêt de l'administration des sulfamides, l'agranulocytose n'étant apparue que 1 à 4 jours plus tard.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie est le problème le plus obscur de cette affection. En effet, toute une série de théories se sont affrontées, tant pour expliquer le siège du trouble fonctionnel de la maladie que le mécanisme du déclenchement des troubles. Nous les passerons rapidement en revue et nous en ferons la critique à propos de notre observation.

I. — SIÈGE DU TROUBLE FONCTIONNEL DE LA MALADIE.

Tout le monde s'accorde à reconnaître qu'il s'agit d'une sidération de la moelle osseuse, comme en témoigne l'étude du myélogramme. On constate, en effet, sur les frottis de moelle recueilli par ponction sternale, une absence totale ou quasi totale des granulocytes : polynucléaires et myélocytes dans les séries neutrophile, éosinophile et basophile. Les myéloblastes sont rares et souvent altérés; on trouve sou-

vent des éléments lymphocytaires et monocytaires ou monocytoïdes.

De même, à l'autopsie, on note une absence de polynucléaires dans les lésions inflammatoires (infiltration lympho-plasmocytaire). Nulle part de suppuration véritable. Dans la moelle, aplasie du système granulocytaire avec intégrité dans les formes pures des systèmes érythrocytaire et mégacaryocytaire, et absence de formes anormales, métaplasiques.

Mais en réalité il s'agit peut-être d'une action plus complexe; on sait qu'ABRAMI a appelé hémocytodiérèse le phénomène de sortie, de libération, d'excrétion des cellules de la moelle.

A côté de l'hémopoïèse, il y aurait donc une hémocytodiérèse qui pourrait être troublée par la lésion de différents organes : foie, rate, etc...; ceci expliquerait la discordance entre certains myélogramme et hémogramme, les granulocytes étant absents du sang, alors que la moelle est en pleine prolifération.

JAIS (Thèse, 1937, Paris) pensait qu'il s'agissait d'agranulocytoses qui se réparent; mais cette réaction leucémoïde n'est pas toujours un indice de guérison et il faut admettre que l'organe responsable de l'agranulocytose n'est pas dans ce cas la moelle osseuse.

II. — MÉCANISME DU DÉCLENCHEMENT DES TROUBLES.

Plus que le siège du trouble fonctionnel, le mécanisme du déclenchement des troubles a soulevé des

problèmes qui sont loin d'être résolus; depuis 1922, les auteurs qui se sont occupés de cette question ne cessent de confronter leurs théories.

A. — DANS L'AGRANULOCYTOSE PURE, on a invoqué :

1° L'INFECTION.

Pour SCHULTZ, il s'agissait d'une maladie infectieuse due à un virus inconnu siégeant au niveau du pharynx et des amygdales et frappant électivement le système granuleux.

D'autres auteurs incriminent, non pas un germe spécifique, mais plusieurs microbes, dont le streptocoque, le perfringens, le bacille de Loeffler.

A cette théorie on peut objecter que l'hémoculture n'est pas constamment positive et qu'elle ne l'est souvent qu'à la phase terminale. D'autre part, la septicémie est la conséquence probable de la disparition des polynucléaires du sang qui ôte à l'organisme tout moyen de défense.

2° THÉORIE DE L'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE LATENTE.

CHALIER, MARTIN et NAUSSAC en France JEDLIKA à l'étranger, pensent qu'il s'agit d'une fragilité de la moelle préexistant, soit depuis la naissance (influence de l'hérédo-syphilis), soit depuis les premières années de la vie (influence de l'insuffisance hépatique).

JEDLIKA prétend que « l'origine de l'infection ne dé-

pend pas seulement de la présence d'un agent infectieux, mais encore de la réunion de conditions obligatoirement prédisposantes, de caractère constitutionnel, qui seraient la conséquence de certains états du système réticulo-endothélial ».

Cette théorie expliquerait les agranulocytoses survenant pour une cause toxique ou infectieuse minime. Elle a été vivement critiquée par :

AUBERTIN, CARNOT, ROBERT et KRACKE, qui ont observé que les individus étaient sains et que leur sang, examiné avant la maladie, était rigoureusement normal au point de vue cytologique.

3° THÉORIE ANAPHYLACTIQUE.

BOCK et SCHILLING ont constaté ces dernières années des analogies entre les agranulocytoses et le choc humoral.

Pour BOCK, ce qui fait l'originalité de l'agranulocytose, c'est l'atteinte grave de la moelle sous l'influence d'agents chimiques en général inoffensifs ou de quantités de bactéries d'ordinaire peu dangereuses.

« Si l'on considère l'hypersensibilité dont font montre d'autres tissus (peau, foie) que la moelle, le fait que l'agent nocif a été administré plusieurs fois, la possibilité d'une fixation des toxiques d'origine acquise, le début fébrile et brutal, ainsi que le bouleversement leucocytaire, on est forcé de regarder l'agranulocytose comme une crise anaphylactique ayant son siège dans la moelle osseuse, »

B. — LES AGRANULOCYTOSES TOXIQUES.

Pour les expliquer, les mêmes théories ont été reprises; en effet, on a invoqué successivement :

1° LA THÉORIE INFECTIEUSE.

Admissible en ce qui concerne l'agranulocytose pure, elle n'est pas valable pour les agranulocytoses toxiques, à moins d'invoquer une action *biotropique*, c'est-à-dire une exaltation de virulence des germes microbiens déclenchée par des agents chimiques.

C'est à cette théorie que s'étaient ralliés TOURAINE et l'école de Saint-Louis. Leur interprétation peut se résumer ainsi : le médicament crée un terrain, sur ce terrain intervient une infection dont le développement constitue la maladie.

TOURAINE étaye son hypothèse sur le fait que ni le médicament, ni la dose du médicament employé ne justifient l'apparition des accidents : il faut une autre cause, et c'est le microbe qui complète le syndrome.

2° THÉORIE DE L'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE.

Cette théorie expliquerait les accidents survenant pour des doses thérapeutiques parfois infimes admirablement supportées par d'autres sujets. Ce sont des accidents imprévisibles, individuels. Par conséquent, les agranulocytoses n'apparaissent que chez certains sujets présentant une débilité congénitale ou acquise de la moelle osseuse, un « sol hématique » (P.-E.

WEILL), mais il est impossible de faire la preuve de ce terrain particulier.

A ce propos, nous rappelons l'observation de notre maître ABRAMI, qui illustre bien ce fait.

Il s'agit de deux frères jumeaux qui ont contracté le même jour une blennorragie avec la même femme. Ils prennent en 24 heures 3 gr. de sulfamide et immédiatement apparaît une panmyélophtysie qui emporte les deux malades en 6 et 9 jours.

De même, dans l'observation de SPAIN, la femme avait absorbé 9 gr. de sulfamide en 4 jours; malgré cette dose infime, une agranulocytose s'était constituée.

3° THÉORIE DU CHOC HUMORAL.

Les accidents peuvent survenir au début d'un traitement; ils seraient la conséquence d'une idiosyncrasie; les exemples de cas identiques pour certains médicaments abondent, d'ailleurs.

Dans d'autres cas très nombreux, les accidents sont survenus lors d'une reprise de la médication, interrompue depuis plusieurs jours. Il semblerait alors que l'organisme se soit trouvé sensibilisé et qu'on assiste véritablement à un choc anaphylactique.

4° De toutes les théories examinées jusqu'ici, aucune ne peut expliquer l'agranulocytose observée chez notre petite malade. Il faut bien admettre qu'il s'agit d'INTOXICATION PURE.

Théorie non admise jusqu'ici, elle nous paraît pour-

tant être la seule à invoquer à propos de notre observation et de presque toutes celles que nous avons pu consulter.

En effet, il s'agissait toujours d'agranulocytose survenant après de grosses doses de médicament, échelonnées sur plusieurs jours (10 à 15 jours). Chez notre petite malade, il ne fait pas de doute que nous ayons donné une dose excessive, 78 gr. chez une enfant de 6 ans, pesant 17 kilos, mais nous étions en présence d'un cas de sulfamido-résistance, puisque, après 8 jours de traitement, le liquide céphalo-rachidien n'était pas stérile, alors que la concentration en septoplix variait de 5 à 10 mgr %.

TRAITEMENT

I. — PROPHYLACTIQUE.

1° Si on donne des doses élevées de sulfamide, il faut le faire pendant quelques jours seulement. En effet, tous les auteurs reconnaissent que l'on n'observe pas d'agranulocytoses avec des doses élevées massées seulement sur 3 ou 4 jours.

2° *Examens hématologiques.*

Il est indispensable de pratiquer dès le début du traitement des numérations et des formules sanguines; on doit répéter ces examens au cours de la thérapeutique et ne pas manquer, à la fin du traitement et 3 ou 4 jours après la cessation des sulfamides, de pratiquer un nouvel examen hématologique.

3° *Surveillance du malade.*

Essayer de dépister un des signes prémonitoires cités plus haut, à savoir : une température inexpliquée, survenant après plusieurs jours d'apyrexie; un érythème, un ictère, une accélération du pouls, un œdème du cou, des paupières.

4° Ne jamais associer à la thérapeutique sulfamidée d'autres médicaments, tels que pyramidon, allonal, véronal, aspirine, salicylate de soude, phénacétine, urotropine.

II. — CURATIF.

Dès l'apparition de la leucopénie et de la granulopénie, cesser immédiatement le médicament et mettre en œuvre la thérapeutique suivante :

1° *Nucléotides de pentose.*

Spécialisé en France sous le nom de Nucléid Erce, on utilise des ampoules de 10 cc. dosées à 7 % de l'ensemble des quatre nucléotides pentosiques de l'acide nucléique de la levure.

On pratique comme dose moyenne une injection intramusculaire d'une ampoule de 10 cc. assez loin des repas (environ 2 heures). On peut dépasser cette dose et injecter 2 ou 3 ampoules par 24 heures. La voie intraveineuse est également utilisée sans danger.

Les injections seront pratiquées quotidiennement jusqu'au retour à la normale de la leucocytose et de la polynucléose.

2° *Transfusions sanguines.*

Jouent un rôle utile, indépendamment de leur action sur l'anémie associée, sur le processus toxi-infectieux, en retardant la terminaison fatale et en permettant ainsi à la moelle osseuse de récupérer ses

fonctions soit spontanément, soit surtout avec l'aide des nucléotides de pentose.

Des transfusions de 200 ou 300 gr. seront répétées plusieurs jours de suite.

3° *Hépatothérapie.*

Sera utilisée par voie parentérale jusqu'à la guérison.

4° *La vitaminothérapie*

est actuellement à l'essai.

CONCLUSIONS

1° Les sulfamides ont conquis une place d'honneur dans la chimiothérapie. Comme il fallait s'y attendre, on a signalé immédiatement d'abord leurs échecs et ensuite leurs accidents.

2° Les accidents des sulfamides sont relativement assez rares, étant donné la vulgarisation de cette thérapeutique.

Ils sont également bénins. Les accidents sanguins, qui paraissent les plus redoutables, sont, eux aussi, en ce qui concerne l'anémie, par exemple, facilement curables. Un seul est grave, c'est l'agranulocytose.

3° Il y a donc un intérêt considérable à dépister les signes avertisseurs de cette redoutable maladie. Après des traitements trop longtemps prolongés, plus qu'après des doses élevées, l'apparition d'une température inexpliquée survenant après 2 ou 3 jours d'apyrexie, l'existence d'un érythème, d'un ictère, d'une accélération du pouls, d'un œdème du cou et des paupières, commandent de faire des examens de sang répétés qui mettront en évidence la leucopénie et la granulopénie.

4° Une thérapeutique mise en œuvre rapidement peut faire évoluer la maladie vers la guérison en quelques jours. Après cessation immédiate du médicament, on aura recours aux injections quotidiennes

de nucléotides de pentose, aux transfusions sanguines et à l'hépatothérapie.

5° La physiopathologie pose les mêmes problèmes que dans les autres agranulocytoses : sidération de la moelle ou action plus complexe sur les organes qui règlent l'hémopoïèse et aussi sur ce qu'ABRAMI appelle hémocytodiérèse : ceci expliquerait les agranulocytoses où l'hémogramme contraste avec une moelle normale ou hyperplasique.

Par quel mécanisme agit le toxique ? Est-ce par biotropisme direct ou indirect ? La virulence d'un microbe se trouvant exaltée par le corps chimique. Est-ce le résultat d'une idiosyncrasie, soit, dans quelques cas, d'une anaphylaxie ?

Notre cas prouve cependant qu'elle peut être l'aboutissant d'une intoxication vraie par des doses massives et longtemps dispensées.

Dans d'autres cas, il doit exister une fragilité particulière des organes hématopoiétiques, un « sol hématique » qui a prédisposé l'individu à ces accidents.

On ne peut conclure, car l'action est sans doute complexe.

Vu :	Vu :
<i>Le Président,</i>	<i>Le Doyen,</i>
ABRAMI.	BAUDOIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- J. G. ALLEN, C. L. SHORT. — Granulocytopenia associated with sulfanilamidetherapy. *New England J. Med.*, 7 juillet 1938.
- G. R. ALPERT, R. P. FORBES. — Granulocytopenia and hyperleucocytosis following sulfanilamide therapy, *J. Pediat.*, mai 1938.
- W. K. ANDERSON, S. HOROWITZ, T. W. PALMER. — Fatal agranulocytosis after sulfapyridine therapy. *Glasgow M. J.*, novembre 1940.
- J. H. BAILEY, B. KATZEN. — Agranulocytosis following use of aminopyrine and neoprontosil. *Virginia M/Monthly*, février 1940.
- D. BERG, M. HOLTMANN. — Fatal granulocytopenia from sulfamilamide. *J. A. M. A.*, 29 janvier 1938.
- J. G. G. BORST. — Mort par agranulocytose après traitement au « prontosil flavum ». *The Lancet*, 25 juin 1937.
- G. O. A. BRIGGS. — Granulopenia following administration of M. & B. 693. *Lancet*, 30 septembre 1939.
- T. L. CLEAVE. — Agranulocytosis due to sulphonamide. *J. Roy. Nav. M. Serv.*, juillet 1939.
- COXON, J. R. FORBES. — Angine agranulocytaire consécutive à l'administration de M. et B. 693. *The Lancet*, 17 décembre 1938.
- P. H. CULBREATH. — Fatal case of granulocytosis following sulfanilamide therapy. *J. South. Carolina M. A.*, décembre 1938.
- I. L. CUTLER, E. J. CRANE. — Agranulocytosis caused by sulfanilamide report of recovered case. *New England J. Med.*, 10 aug. 1939.

- J. B. DOLGOPOL. H. M. HOBART. — Granulocytopenia and leukopenia in sulfapyridine therapy. *J. A. M. A. P.*, n° 113, 9 septembre 1939.
- D. ERSKINE. J. E. ROYDS. — Agranulocytose compliquant le traitement du penphigus aigu par M. et B. 693. *The Lancet*, 30 décembre 1939.
- I. K. GAYUS. V. B. GREEN ARMYTAGE. J. K. BAKER. — Puerperal agranulocytosis following sulfanilamide treatment, fatal case. *Brit. M. J.*, 9 septembre 1939.
- A. HANNS. P. OUDET. — Syndrome agranulocytaire survenu après administration de Dagénan. *Strasbourg Médical*, 25 mars 1940.
- L. T. HOYT. — Deleterious effects of sulfanilamide and sulfapyridine with case report of agranulocytaria. *Illinois M. J.*, août 1940.
- B. J. HOFFMAN. — Post-sulfanilamide agranulocytosis, report of case with recovery. *J. M. A. Georgia*, avril 1939.
- M. JANBON. J. BIGONNET. J. RABEJAC. — Angine agranulocytaire d'évolution suraiguë au cours d'une uréthrite gonococcique traitée par un sulfamidé. *Arch. Soc. des Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, juillet 1939.
- G. H. JENNINGS. SOUTHWELL. G. SANGER. — Anémie et agranulocytose au cours du traitement par sulfanilamide. *The Lancet*, 16 octobre 1937.
- F. D. JOHNSTON. — Granulocytopenia following administration of sulfanilamide Compounds. *Lancet*, 5 nov. 1938.
- P. KIRKETERP. — Un cas d'agranulocytose passagère chez un enfant de 13 mois (méningite de Pfeiffer) traité par de fortes doses de composés de sulfanilamide. *Ugeskrift f. læger*, 1939.
- F. LANA. MARTINEZ. — Dos casos de agranulocitosis post sulfamidoterapie. *Actas dermo-sif.*, avril 1940.
- R. U. LESER. — Agranulocytic angina aftersulfapyridine therapy. *J. Indiana M. A.*, février 1941.
- P. R. et J. P. Mc GUIRE. — Agranulocytis following sulfanilamide therapy. *Illinois M. J.*, mai 1938.
- D. J. N. Mc NAB. D. E. PARRY. — Agranulocytose après sulfanilamide. Guérison. *Brit. Med. J.*, 9 septembre 1939.

- N. L. MARCUS. — Agranulocytosis and sulfanilamide. *J. Florida*, avril 1939.
- F. MATSUDA. — Healed case of agranulocytosis caused by application of sulfanilamid and acridin dye stuff. *Bull. nav. M. A. Japan* (abst. sect), 15 juin 1940.
- C. MENDES DE LEON. — Agranulocytosis due to prontosil. *Nederl. tijdschr. v. geneesk*, 27 mai 1939.
- H. G. MULLER. — Granulocytopenia and anemia following medication with sulfanilamide. *Newcastle M. J.*, avril 1940.
- E. MONTUSCHI. — Granulocytopenia following sulfapyridine therapy. *Brit. M. J.*, 29 juin 1940.
- H. MYHRE. — Agranulocytose consécutive à l'usage de la sulfamide. *Acta med. scandinav.*, t. 99, 26 avril 1939. In *Presse Médicale*, 16 décembre 1939.
- H. NICOL. B. FRIEDMAN. — Agranulocytose mortelle consécutive au traitement par M. et B. 693. *The Lancet* V., 16 septembre 1939.
- E. S. PEARSON. — Agranulocytose après sulfaminothérapie. *Brit. Med. J.*, 20 mai 1939.
- P. PLUM. S. THOMSEN. — Agranulocytose par sulfamidothérapie. *Acta med. scand.*, 105, 301-311, 1940; *Nord Méd.*, 6, 15 juin 1940.
- B. PRINGLE. G. D. DOCKERAY. R. H. MITCHELL. — Agranulocytose consécutive à la sulfapyridine-thérapie. *Brit. Med. J.*, 10 février 1940.
- J. P. ROBB. — Fatal case of agranulocytosis following use of sulfanilamide. *Canad. M. A. J.*, mars 1940.
- N. ROSENTHAL. P. VOGEL. — Granulocytopenia caused by sulfapyridine in children. *J. A. M. A.*, 12 août 1939.
- J. SAKULE. — Pfeiffer bacillus meningitis successfully treated with M. et B. 693, complicated by granulopenia. *Lancet*, 30 mars 1940.
- W. F. SCHWARTZ. C. F. GARVIN. S. KOLETSKY. — Fatal granulocytopenia from sulfanilamide. *J. A. M. A.*, 29 janvier 1938.
- H. A. SHECKET. A. T. PRICE. — Fatal granulocytopenia following administration of sulfonilamide. *J. A. M. A.*, 4 mars 1939.

- W. A. SCHULLENBERGER. — Agranulocytosis following treatment of bacterial infections with sulfapyridine case report with review of literature. *J. Indiana M. A.*, aug. 1939.
- X... — « Le contre. » Agranulocytose mortelle après administration de para-amino-benzène-sulfamido-pyridine (693) à doses modérées. *Journ. de Thérap. franç.*, sept. 1939.
- SOLDJONO-DJOENED. POESPONEGORO. — Agranulocytosis due to prontosil. *Maandschr. v. Kindergeneesk.*, novembre 1937.
- A. W. SPAIN. — Agranulocytosis following chemotherapy with small dosage of sulfanilamide and sulfopyridine. *Brit. M. J.*, 8 juin 1940.
- M. E. SUTHERLAND. — Agranulocytose secondaire à la sulfamidothérapie. *The Lancet*, 27 mai 1939.
- J. S. SWEENEY. L. E. ALLDAY. — Granulocytopenia from sulfanilamide with unusual blood crisis and recovery. *Ann. Int. Méd.*, janvier 1940.
- J. TAUB. L. LEFKOWITZ. — Agranulocytosis due to sulfanilamide. *New York State J. Med.*, 1^{er} septembre 1939.
- G. F. TAYLOR. N. L. CHITKARA. — Two cases of exfoliative dermatites and one of agranulocytosis due to M. et B. 693. *Indian M. Gaz.*, novembre 1939.
- A. TOURAINE. P. DUREL. A. DANDOUIN. — Agranulocytose après para-amino-phényl-sulfamide au cours d'un traitement antibleunorrhagique. *Bull. Soc. Franç. de Dermatol. et Syph.*, 44, décembre 1937.
- A. TZANCK. J. AMOUS. J. P. PAILLAS. — Agranulocytose mortelle après administration de para-amino-benzène-sulfamidopyridine (693) à doses modérées. *Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 avril 1938.
- E. VON SCHUBERT. — Schwere Hautentzündung und Agranulocytose nach Pontosil. *Zentralbl. f. Gynak.*, 27 avril 1940.
- C. I. YOUNG. — Agranulocytosis and sulfanilamide. *Brit. M. J.*, 17 juillet 1937.
- P. ABRAMI et P. FRUMUSAN. — Action de la splénectomie. Rôle de la rate de l'hémocytodiérèse. *Le Documentaire Médical*, février 1937.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	13
Observation	17
Les Agranulocytoses toxiques	26
Les Agranulocytoses sulfamidées	35
Physiopathologie	55
Traitement	62
Conclusions	65
Bibliographie	67
